

КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ХОДЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И УПРЕЖДАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В. В. Голубцов, И. Б. Заболотских

Кубанский государственный медицинский университет
Кафедра анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС, Краснодар

Correction of the Hemostatic System During Preventive and Anticipatory Therapy for Multiple Organ Dysfunction

V. V. Golubtsov, I. B. Zabolotsky

Kuban State Medical University,
Department of Anesthesiology-Reanimatology and Transfusiology, Faculty of Postgraduate and Advanced Training, Krasnodar

Цель исследования. Определение особенностей реагирования системы агрегатного состояния крови в зависимости от уровня функционального состояния организма и схемы интенсивной терапии у больных с септическими и постгеморрагическими состояниями. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 116 человек с массивной кровопотерей и 108 человек с гнойно-септическими осложнениями. Регистрировались фоновые значения устойчивого потенциала милливольтового диапазона, на основании которого проводили коррекцию интенсивной терапии. Тяжесть состояния — по шкале SAPS II, APACHE III, MODS. **Результаты.** Оптимизация лечения СПОН при субкомпенсированном функциональном состоянии заключается в усилении седации, устранении дегидратации, устранении вазоспазма, улучшении реологических свойств крови и ранней мембранной детоксикации. При декомпенсированном функциональном состоянии в число основных задач оптимизации входят активация ЦНС и устранение тканевой гипергидратации, мембранная детоксикация с дегидратацией, инотропная поддержка, активация антиноцицептивной системы, профилактика тромботических осложнений, антибиотикотерапия — деэскалация. **Заключение.** Скорейшая нормализация системы РАСК создает объективные предпосылки благоприятного исхода; при этом на основании изложенного материала можно заключить, что у больных с оптимизированной, по данным регистрации постоянного потенциала, схемой лечения коррекция происходит быстрее и эффективнее.

Objective: To determine the specific features of responsiveness of the blood aggregation system (BAS) in relation to the functional state of an organism and to the intensive care regimen in patients with sepsis and posthemorrhage. **Materials and methods.** A hundred and sixteen patients with massive hemorrhage and 108 with pyoseptic complications were examined. The baseline values of the stable millivolt-range potential were recorded, which were used to correct intensive care. The condition was evaluated by the SAPS II, APACHE III, and MODS scales. **Results.** The optimization of treatment for multiple organ dysfunction in a subcompensated functional state is to enhance sedation, to eliminate dehydration and vasospasm, to improve rheological blood properties, and to make early membrane detoxification. In a decompensated functional state, the main optimization goals include activation of the central nervous system and elimination of tissue hyperhydration, membrane detoxification with dehydration, inotropic support, activation of the antinociceptive system, prevention of thrombotic events, antibiotic therapy — deescalation. **Conclusion.** The promptest normalization of BAS creates objective prerequisites for a good outcome; at the same time this leads to the conclusion that correction occurs more rapidly and more effectively in patients receiving the optimized treatment regimen, as evidenced by constant potential recording.

Одной из систем, претерпевающих значительные изменения при критических состояниях, является система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК). Сегодня накоплен большой клинический и экспериментальный материал, свидетельствующий об изменениях РАСК при различной патологии. Расстройства основных каскадных систем крови: свертывающей, фибринолитической и калликреин-кининовой приводят к нарушениям макро- и микрогемодинамики, возникновению ДВС-синдрома и являются одним из факторов быстрого развития полиорганной недостаточности и необратимости шока [1].

Последовательность и направленность изменений РАСК при различных видах критических состояний совпадают, но наиболее выражены изменения в системе гемостаза при септическом и травматическом, как вариант, и геморрагическом шоке.

Цель исследования. Определение особенностей реагирования системы агрегатного состояния крови в зависимости от уровня функционального состояния организма и схемы интенсивной терапии у больных с септическими и постгеморрагическими состояниями.

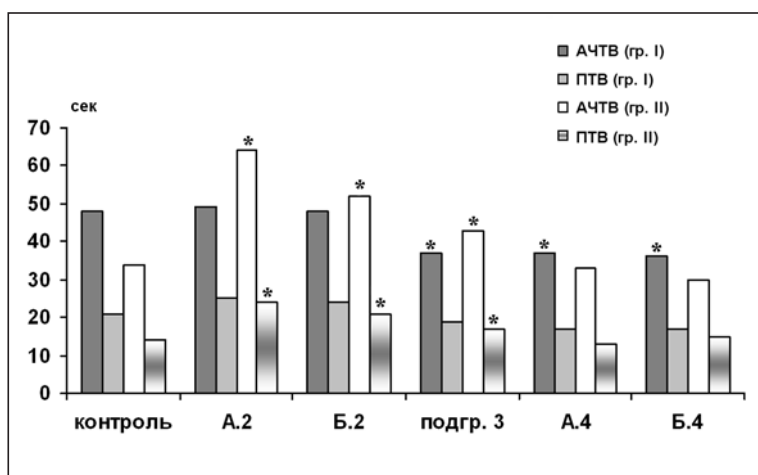


Рис. 1. Этапы активации внешнего и внутреннего путей свертывания у больных с постгеморрагическими и септическими состояниями, в зависимости от функционального состояния организма (исходные данные).

Здесь и на рис. 2–4: * — достоверность различий с контрольной группой (по критерию Данна).

Материалы и методы

Обследовано 322 человека в возрасте от 17 до 65 лет. Из них 116 человек с массивной кровопотерей — I группа, и 108 человек с гнойно-септическими осложнениями — II группа.

Для исследования функционального состояния организма регистрировались фоновые значения устойчивого потенциала милливольтового диапазона — постоянный потенциал (ПП) с использованием аппаратно-программного комплекса «Телепат». В соответствии с принятой классификацией [2] больные были разделены на группы: с декомпенсированным функциональным состоянием (ФС) (значениями ПП от -14 до +20 мВ) — группа I.2, II.2 ($n=28$); с компенсированным ФС — группа I.3, II.3 ($n=50$) (ПП от -15 до -25 мВ); субкомпенсированным ФС — группа I.4, II.4 ($n=30$) (значениями ПП от -26 мВ). В свою очередь, группы с де- и субкомпенсированным ФС, были разделены на подгруппы: А — пациентов, получавших терапию согласно стандартной схемы, Б — пролеченных по оптимизированной схеме. В качестве контроля были сформированы две группы I.1 ($n=52$) и II.1 ($n=46$), куда были отнесены пациенты, состояние которых было идентично тяжести в основных группах, однако клинико-лабораторные наблюдения и лечебные мероприятия проводили по общепринятым схемам и без учета ФС.

Тяжесть состояния оценивали по системе SAPS II, APACHE III, о выраженности органной дисфункции судили на основании расчетов по шкале MODS [3–6].

Общая характеристика методов лечения СПОН. Терапия СПОН носила посиндромный характер и включала следующие базовые мероприятия: пункционное дренирование образующихся жидкостных скоплений, под эхографическим и рентген-телевизионным контролем. Восстановление должного сосудистого объема, респираторная поддержка, адекватная антибактериальная и противогрибковая химиотерапия, нейровегетативная блокада (по показаниям), контроль и коррекция системы гемостаза, парентеральное и раннее энтеральное питание, активная детоксикация, иммуномодуляция.

Алгоритм оптимизации лечения СПОН по данным регистрации ФС.

При субкомпенсированном ФС. Основные этапы оптимизации интенсивной терапии: седация и комплексная нейровегетативная блокада (клофелин, диазепам, пентамин, дроперидол, обзидан, лидокаин, пирроксан), увеличение объема инфузии (6,5–7 мл/кг/ч), устранение вазоспазма, улучшение реологических свойств крови (плазмозеспандеры, низкомолекулярный гепарин, даларгин, малообъемный плазмаферез,

операции квантовой фотогемотерапии), ранняя активная детоксикация (форсированный диурез, экстракорпоральная гемокоррекция: прямое электрохимическое окисление крови, плазмосохраняющий программный плазмаферез, гемокарбоперфузия, энтеросорбция). В проведении дорогостоящих фильтрационных методов (ультрафильтрация, гемодиализ, гемофильтрация, гемодиофильтрация), кроме случаев развития острой почечной недостаточности, по нашему мнению, нет необходимости.

При декомпенсированном ФС. Основные этапы оптимизации интенсивной терапии: стимуляция неспецифической резистентности, в т.ч. ЦНС, ограничение объема инфузии, активная детоксикация с дегидратацией (ультрафильтрация с гемодиализом или без, гемофильтрация, гемодиофильтрация), проведение других методов экстракорпоральной гемокоррекции противопоказано, инотропная поддержка (обязательно), активация антиноцицептивной системы (даларгин, клофелин, НПВС), снижение отрицательных эффектов гипоксии и реперфузии (антиоксиданты и мембраностабилизаторы: Вит Е, олеин, гидрокортизон); антигипоксантами (перфторан, мафусол, реамберин); антибиотикотерапия — деэскалация, антикоагулянтная терапия в сочетании с профилактикой тромботических осложнений, ингибиторы протеолиза при выраженной фибринолитической активации, гипохлорит натрия в сочетании с низкомолекулярным гепарином — для коррекции гиперфибриногенемии.

Статистическая обработка материала произведена с вычислением медианы (Me) и перцентиля (P_{25} , P_{75}). Достоверность различий полученных результатов проводили с использованием непараметрических методов статистики.

Результаты и обсуждение

Известно, что в начальном периоде шока наблюдается повышение свертываемости крови, связанное с повышением тканевого тромбопластина в кровотоке [7]. Мы наблюдали подобную картину только у септических больных с субкомпенсированным ФС и контрольной группы (рис. 1).

Следует принять во внимание, что исходное состояние в подгруппах как I, так и II групп существенно различалось. Кроме того, в клинических условиях, в отличие от экспериментальных, приходится учитывать, что время от момента повреждения и до начала исследования может существенно колебаться. Поэтому усредненный критерий оценки исходного состояния, как правило, подразумевал шестичасовой интервал от момента поступления и до полного клинико-лабораторного обследования. Таким образом, мы не предполагали проводить точный патофизиологический мониторинг фаз развития постгеморрагических или септических состояний, тем более, что эти вопросы уже хорошо изучены, а провели анализ реагирования РАСК при различных функциональных состояниях в зависимости от метода лечения.

Следует заметить, что наши наблюдения согласуются с данными других исследователей и

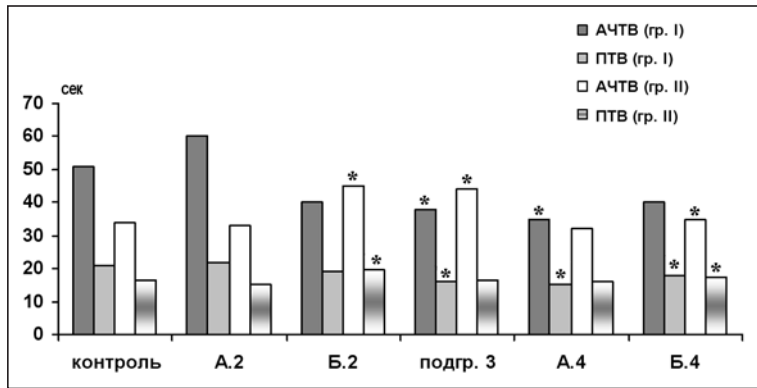


Рис. 2. Этапы активации внешнего и внутреннего путей свертывания у больных с постгеморрагическими и септическими состояниями, в зависимости от функционального состояния организма (1-е сутки).

свидетельствуют о том, что тяжесть шока носит четкий «дозозависимый» характер, одним из маркеров чего и является свертывающая система, а именно гиперкоагуляция. Однако при крайне тяжелых повреждениях оценить это нарушение, как правило, не удастся ввиду его краткосрочности. Чаще могут наблюдаться коагулопатические кровотечения и особенно гиперкоагуляционный синдром, возможно развитие тромботических осложнений или повторных геморрагий [8].

С другой стороны, рядом работ [1] убедительно доказано, что исходная гипокоагуляция при развитии шока является более благоприятным прогностическим критерием для последующей выживаемости критических больных. По нашим наблюдениям и данным литературы, летальные исходы у больных со СПОН чаще сопровождаются нарушениями реологических свойств крови, анатомической блокадой микроциркуляции и тотальным тромбозом как микро-, так и магистральных сосудов, а значительно реже летальный исход развивается как следствие повторной геморрагии.

Нами установлено, что из числа умерших пациентов, вошедших в подгруппы I.2.A и II.2.A, чье состояние осложнялось развитием СПОН, практически все пациенты имели исходную гипокоагуляцию с выраженной активацией фибринолиза на электрокоагулограмме, которая очень быстро сменялась на гиперкоагуляцию, рефрактерную к традиционным методам терапии. У больных подгрупп I.2.A и Б, перенесших острую массивную кровопотерю (ОМК), наблюдалось удлинение АЧТВ и ПТВ, что было характерно и для больных контрольной группы. Именно последнее обстоятельство объясняет наличие достоверных различий в подгруппах I.3.A и Б и I.4.A по сравнению с контролем.

Септические состояния, от ССВО до септического шока, также сопровождались различным реагированием РАСК. Так, у больных со СПОН отмечалась гипокоагуляция крайней степени выраженности ($p < 0,05$). Тогда как в контроле, а также в подгруппе II.4.A, напротив были получены

данные, свидетельствующие о гиперкоагуляции. В группе II.4.Б и группе II.3 ($p < 0,05$) состояние гемостаза расценивалось как нормокоагуляция.

Примечательно, что если для больных со СПОН было характерно вовлечение как внешнего, так и внутреннего путей свертывания, то для пациентов с более сбалансированным состоянием (подгруппы I.3, I.4.Б, II.3, II.4.Б) было характерно нарушение одного, чаще внешнего, пути коагуляции.

Однако существенные изменения система претерпевала уже на 1-е сутки (рис. 2).

Из представленного рисунка видно, что имевшаяся в группе I.2.A гипокоагуляция усугублялась до крайней степени и проявлялась значительным повышением АЧТВ и ПТВ, что сопровождалось изменением интегрального показателя электрокоагулограммы в виде увеличения времени T_1 и T_2 и активации фибринолиза, вплоть до полной несворачиваемости крови, что трактовалось как тромбогеморрагический синдром. В других подгруппах на данном этапе исследования отмечалась нормокоагуляция ($p < 0,05$), за исключением подгруппы I.2.Б, где наблюдалось удлинение ПТВ, правда, менее выраженное, чем в подгруппе I.2.A. Однако расценивать подобное явление как безусловный успех было бы преждевременно, поскольку, как показали другие критерии и динамическая оценка РАСК, вплоть до девятых суток наблюдений, такая нормализация носила кратковременный, видимо, переходный характер.

У септических больных, напротив, имелась склонность к гиперкоагуляции (рис. 2). Характерно, что это нарушение отмечалось в группе контроля и превалировало в подгруппах, получавших стандартную терапию, тогда как у всех больных с компенсированным и субкомпенсированным ФС, получавших лечение по оптимизированной схеме, наблюдалась нормокоагуляция с достаточной фибринолитической активностью крови ($p < 0,05$). Что касается подгрупп II.2 и II.4, то нарушения, в первую очередь, коснулись внешнего пути каскада свертывания крови, что и проявилось укорочением АЧТВ. Протромбиновое время при этом изменялось меньше, хотя у наиболее тяжелых больных также существенно укорачивалось — 15,1 (14,3/15,9) сек.

Реагирование системы гемостаза является, наравне с газовым гомеостазом, наиболее динамичным, изменяющимся в зависимости как от внешних, так и от внутренних факторов среды и организма. Поэтому следует понимать, что устойчивых рекомендаций по кратности определения ее состояния нет и быть не может, оценка должна производиться так часто, как этого требует клиническая ситуация. Однако, для определения некото-

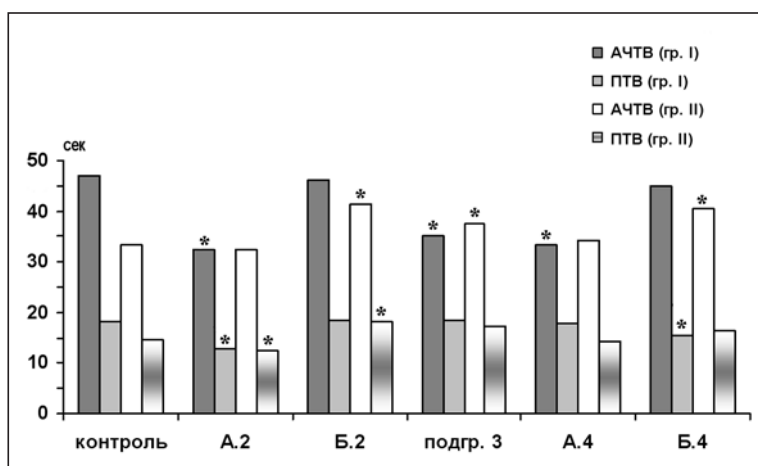


Рис. 3. Этапы активации внешнего и внутреннего путей свертывания у больных с постгеморрагическими и септическими состояниями, в зависимости от функционального состояния организма (3-и сутки).

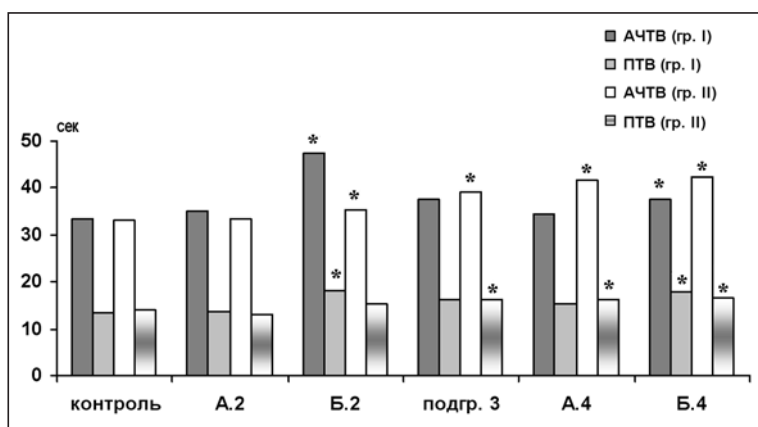


Рис. 4. Этапы активации внешнего и внутреннего путей свертывания у больных с постгеморрагическими и септическими состояниями, в зависимости от функционального состояния организма (5-е сутки).

рых результирующих и для сохранения целостности дизайна нашего исследования, в соответствии с вышепредставленными критериями, описываемые здесь результаты представлены с той же частотой и в те же периоды исследования, что и остальные маркеры.

Так, определенные изменения, которые можно обобщить как постепенное стирание принципиальных отличий в нарушениях при различных этиологических состояниях, и дальнейшая дифференцировка в зависимости от функционального состояния произошли к 3-им суткам наблюдения и лечения (рис. 3).

В группе контроля среди больных, перенесших кровопотерю, сохранялась исходная гипокоагуляция, масштабы которой принимали более определенные формы постепенной нормализации. Вместе с тем оба показателя коагуляционного гемостаза превышали физиологическую норму. Подобные отклонения коснулись и подгрупп сравнения I.2.A и I.4.A, в которых также отмечалось удлинение АЧТВ и ПТВ. В то же время, в подгруппах I.2.B и I.4.B состояние гемостаза оценено как нормокоагуляция, кроме того, полученные дан-

ные убедительно отличались от результатов в группе контроля ($p < 0,05$).

В подгруппе I.2.A, напротив, имелось угнетение, как внешнего, так и внутреннего путей свертывания ($p < 0,05$), что сопровождалось выраженными нарушениями макро- и микрогемодинамики, тканевой перфузии, газообмена, т.е. свидетельствовало о прогрессировании СПОН.

На наш взгляд, распределение реагирования РАСК, в зависимости от функционального состояния организма, свидетельствует о более благоприятном течении процесса при развитии управляемой гипокоагуляции, чем при развитии обратных процессов.

У пациентов с прогрессирующим СПОН, группа II.2, значительные нарушения имелись только в подгруппе А ($p < 0,05$) и проявлялись крайней степенью выраженности при сопутствующей дисрегуляции между тканями и кровью, о чем упоминалось выше.

В группе с субкомпенсированным ФС, на фоне традиционной схемы лечения, также имелась гиперкоагуляция, правда, менее выраженная, чем в предыдущей группе и потому не имеющая статистических различий с группой контроля. У тех же пациентов, чье лечение проводилось по предлагаемой схеме, подобных от-

клонений не отмечалось. Аналогично нормокоагуляция встречалась среди всех пациентов с компенсированным ФС, что, на наш взгляд, свидетельствует об адекватности реагирования системы гемостаза, несмотря на перенесенный стресс.

Таким образом, начавшиеся к 3-им суткам преобразования получили полное завершение к следующему сроку исследования, полностью нивелировав имеющиеся между группами I и II различия (рис. 4).

Так, в контроле I и II групп имелась равноценная по своей выраженности гиперкоагуляция. Аналогичные отклонения претерпевали результаты больных в подгруппах с декомпенсированным ФС на фоне традиционной схемы лечения. Тогда как у той же категории больных, но при использовании оптимизированной схемы, этих нарушений не было. Напротив, у больных в постгеморрагическом состоянии значения АЧТВ и ПТВ, будучи достоверно отличными от значений подгруппы А, отражали умеренную гипокоагуляцию, что, на наш взгляд, является благоприятным прогностическим признаком. В остальных подгруппах пре-

валировало нормокоагуляционное состояние, что также имело статистическое подтверждение по критерию множественных сравнений Данна.

Незначительные колебания коагуляционной активности крови отмечались у больных с субкомпенсированным ФС, однако эти нарушения не имели принципиального значения, в то же время, при использовании оптимизированной схемы подобные отклонения отсутствовали вовсе.

Вместе с тем, имелись определенные отклонения, которые, наиболее вероятно, были следствием вторичных осложнений в подгруппах I.2.A и II.2.A и в группе контроля. У этих пациентов по-прежнему отмечалась гиперкоагуляция. Это и послужило причиной возникновения статистически достоверных различий, в первую очередь, с подгруппами I.3, II.3, I.4.B и II.4.B ($p<0,05$), в которых встречались только норма или умеренная гиперкоагуляция.

Особого внимания заслуживают данные об увеличении концентрации фибриногена при шоке. Фибриноген, как и другие крупномолекулярные белки плазмы, оказывая влияние на реологические свойства крови, увеличивает вязкость, агрегацию тромбоцитов.

Гиперфибриногенемия при критических состояниях является одним из проявлений реакций острой фазы на действие повреждающих факторов. Реакция острой фазы выражается, в первую очередь, в увеличении синтеза острофазовых белков, в том числе и фибриногена, динамика которого, в зависимости от ФС и схемы лечения, изменялась следующим образом. Принципиальным отличием между группами I и II, при первичном исследовании, было крайне низкое, связанное с большим объемом потерянной крови, содержание фибриногена в I группе. У больных с септическими осложнениями, как правило, развивающимися не один день, наличие деструктивного воспалительного процесса поддерживало повышенный уровень фибриногена. При этом, как и следовало ожидать, у более тяжелых больных (группа II.2), чье состояние соответствовало септическому шоку или тяжелому сепсису, что естественно сопровождалось массивным выбросом цитокинов, а, следовательно, и повышением острофазовых белков, уровень фибриногена был выше ($p<0,05$).

Выраженная гипокоагуляция в группах I.2 и II.2 на фоне повышенного уровня фибриногена, возможно, обусловлена синтезом патологического фибриногена. Высокое содержание фибриногена у больных с септическим шоком можно объяснить также стимуляцией его синтеза под влиянием продуктов деградации фибриногена [1]. Именно по этим причинам происходило повышение фибриногена, через 24 часа после ОМК. Причем, выше концентрация фибриногена была при использовании стандартной схемы лечения.

Напротив, у больных, у которых отмечалось компенсированное ФС, концентрация фибриногена была ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$) на всех этапах исследования, и практически не выходила за границы физиологической нормы. Иначе говоря, перенесенные травма, операция, кровопотеря и пр. агрессивные факторы, безусловно, отразились на гомеостазе организма, свидетельством чему является определенное повышение острофазового белка — фибриногена, однако компенсаторная реакция организма у этих больных была значительно сохраннее, что и проявилось более низкими значениями. При сравнении влияния методов лечения на динамику процесса замечено, что на всех этапах у больных, получавших оптимизированную схему, регистрируемые значения были ниже контрольных ($p<0,05$) и полученных при использовании стандартной схемы.

Аналогичная картина наблюдалась и в группах I.4, II.4, в которых полученные результаты также имели достоверные отличия от группы контроля. Хотя на всех этапах концентрация фибриногена у этих больных была выше, чем у пациентов с компенсированным ФС, статистически достоверных различий получено не было.

Имея возможность ретроспективной оценки проделанной работы, можно с уверенностью согласиться с мнением Hardway и соавт., считающих, что летальность при критическом состоянии напрямую связана с повышенным уровнем фибриногена.

Как известно, множественное экстравазкулярное повреждение клеток или диффузное повреждение эндотелия приводит к массивному выделению тканевого тромбопластина в кровь, что наряду с контактной активацией ф.ХII, замыкает каскад свертывания крови. Следует понимать, патогенетическое значение тромбопластинемии, особенно при ее быстром развитии, например, при септическом или травматическом — геморрагическом шоке, под влиянием тромбина фибриноген превращается в фибрин. В случае, когда поступление тромбопластина растянуто во времени и дозировано, образующийся тромбин инактивируется, в основном, антитромбином III, и развития характерного для шока и синдрома полиорганной недостаточности ДВС-синдрома не происходит. Соответственно, массивное поступление тромбопластина влечет за собой существенное снижение концентрации АТ III.

Критическое снижение АТ III, уже при первичном исследовании, отмечалось у больных с декомпенсированным ФС и сопровождало развитие СПОН. Примечательно, что в группе контроля также имело место значительное снижение уровня антитромбина, однако, при оценке исходного состояния, полученные значения были выше, чем в группах I.2 и II.2 ($p<0,05$).

Не отмечалось достоверных различий в группах I.2 и II.2, между подгруппами А и Б. Вместе с тем, на протяжении всего исследования абсолютные значения были выше в подгруппе, получавшей оптимизированную схему лечения. Причем в последней, к 9-м суткам лечения, значения приближались к физиологическим, тогда как в подгруппе А сохранялся дефицит антитромбина.

У лиц с субкомпенсированным и компенсированным ФС, говоря о динамике АТ III, следует указать, что речь идет об относительном снижении его концентрации, пик которой приходился на 1-е сутки, что в большинстве случаев не нарушало нижней границы физиологической нормы. При этом более выраженные отклонения приходились на пациентов подгруппы I.4.A и II.4.A. В остальных подгруппах обеих групп значения были выше, что и объясняет наличие статистически достоверных отличий с контрольной группой.

Интересно, что у больных, перенесших массивную кровопотерю, такое соотношение АТ в подгруппах, при общей тенденции к росту, сохранялось и на 3-и сутки, тогда как у септических больных различия в подгруппах А и Б становились менее заметны и все подгруппы имели достоверные отличия от группы контроля. Одновременно с этим следует указать, что хотя статистических отличий между подгруппами А и Б мы не получили, концентрация АТ была выше у последних.

Такое соотношение АТ III в подгруппах, в зависимости от функционального состояния и методологической схемы ИТ сохранялось до конца исследования и характеризовалось последовательным увеличением концентрации антитромбина.

В группах с низкими значениями ПП общую картину можно интерпретировать, как очень тяжелую без существенной положительной динамики, особенно в подгруппах А.

Так, только в группе II.2.B на 9-е сутки терапии концентрация АТ достигала физиологических значений, тогда как в остальных подгруппах оставалась ниже. В то же время, именно у септических больных с декомпенсированным ФС имелись наиболее выраженные нарушения в течение первых трех суток, что и формировало появление статистически достоверных различий с группой контроля. Справедливости ради следует отметить, что такого резкого падения АТ III, в целом характерного для септического шока, не отмечалось при использовании оптимизированной схемы лечения. Хотя концентрация АТ III в подгруппе Б была существенно ниже нормы, она была определенно выше, чем у больных подгруппы А.

Такое соотношение между подгруппами А и Б сохранялось до конца исследования, при этом достоверные различия с группой контроля исчезали, начиная с пятых суток, в том числе и в резуль-

тате гибели ряда больных. У оставшихся в живых пациентов в последующие сроки наблюдалась слабо положительная динамика.

Для больных, перенесших кровопотерю, принципиальных отличий в динамике АТ III мы не установили. Вместе с тем интересно отметить: наиболее низкие значения были получены на 3-и сутки после повреждения, при этом статистических различий с контрольной группой получено не было, а на 9-е сутки лечения концентрация АТ III, хотя и не нормализовалась, но была не меньше, чем в контрольной группе. В подгруппе Б, определяемое на 9-е сутки, содержание АТ III нельзя было назвать критическим, но вместе с тем дефицит его оставался более выраженным, чем в какой-либо другой подгруппе.

На сегодняшний день остается до конца не изученным вопрос уменьшения АТ III при критических состояниях. Ответ на этот вопрос не однозначен. В начальном периоде, по-видимому, основное значение имеет потребление АТ III в зонах локального свертывания крови. Причем, как было проиллюстрировано выше, это может не отразиться на свертываемости крови, у больных выявляется норма- или гиперкоагуляция. Дальнейшее и выраженное уменьшение АТ III при шоке связано с внутрисосудистым свертыванием крови и/или уменьшением его образования.

Несмотря на отсутствие абсолютной ясности в этом вопросе, на основании полученных результатов, можно согласиться с мнением, что низкий уровень АТ III — показатель неблагоприятного прогноза при шоке [9–12].

Патогенетическое значение уменьшения АТ III при шоке заключается не только в том, что снижается антикоагулянтная активность крови, но и в том, что это способствует внутрисосудистой активации клеточных элементов [13].

Известно, что в начальной стадии шока количество циркулирующих тромбоцитов увеличивается. Особенно четко это прослеживается при геморрагическом и кардиогенном шоке [7]. Однако мы не получили подобных результатов и, в свою очередь, наблюдали существенное снижение тромбоцитов в обеих группах.

При септическом шоке, напротив, по литературным данным, количество тромбоцитов должно резко уменьшаться, что связано с их разрушением и агрегацией [14, 15]. Мы получили аналогичные данные, исходно и в последующем, в группе II.2 ($p < 0,05$). Учитывая, что исход первичного стресса в шок, с последующим шагом, для ряда пациентов этой группы, в СПОН, следует признать, что выраженная тромбоцитопения в первые часы после повреждения является предвестником развития множественной органной дисфункции [16]. Примечательно, что если у больных, чье состояние впоследствии осложнилось органной дисфункци-

ей, имелась ранняя тромбоцитопения, то в контрольной группе это состояние присоединялось на 24 часа позже.

Как уже говорилось, исходное снижение содержания тромбоцитов у пациентов, перенесших кровопотерю, было менее значимым, а минимальные цифры были характерны для группы контроля, поэтому вполне объяснимо наличие статистически достоверных различий между последней и группами I.3, I.4, в которых концентрация тромбоцитов была значительно выше. Аналогичная картина имелась и у септических больных, однако статистических различий с контрольной группой получено не было.

Спустя первые 24 часа после повреждения, снижение тромбоцитов было отмечено во всех группах. Однако, если у больных с декомпенсированным ФС, вне зависимости от фактора, вызвавшего шок, тромбоцитопения принимала тотальный характер и представляла реальную угрозу состоянию пациентов, то в остальных подгруппах уровень тромбоцитов был значительно выше.

Для перенесших массивную кровопотерю больных, чье состояние осложнилось развитием шока и СПОН, выраженная тромбоцитопения сохранялась до конца исследования, хотя в подгруппе Б отмечалась слабо положительная динамика. Для аналогичной группы септических больных также не было получено статистических различий в отношении группы контроля, но рост концентрации тромбоцитов в подгруппе Б относительно подгруппы А был очевидным.

Что касается групп I/II.3 и I/II.4, то имевшаяся исходно и на 1-е сутки тромбоцитопения у этих больных последовательно разрешалась, значительно опережая темпы в контрольной группе ($p < 0,05$). Сравнение результатов лечения в подгруппах А и Б показало приоритетность, хотя и статистически недостоверную, последних.

Продукты распада фибриногена (ПДФ) обладают антитромбиновой, антиполимеразной активностью, тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов, что снижает эффективность тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Таким образом, патогенетическое значение усиления фибринолиза при шоке (особенно вторичного фибринолиза) заключается в том, что при этом повышается вероятность геморрагий.

Мы же, в большинстве случаев, не наблюдали клинических проявлений вторичного фибринолиза, а наиболее тяжелые осложнения со стороны РАСК были связаны с обратными процессами — гиперкоагуляцией и угнетением фибринолиза, сопровождавшими все летальные случаи.

Известно, что изменение фибринолитической активности наблюдается при всех видах шока и имеет фазный характер: кратковременный период повышения фибринолитической активности и последующее ее снижение. При этом повышение

фибринолитической активности крови не обязательно указывает на активацию фибринолиза. Для первичного фибринолиза, развивающегося при массивном поступлении в кровь активатора плазминогена, характерны гиперплазминемия, гипофибриногенемия, появление продуктов распада фибриногена, уменьшение плазминогена, ингибиторов плазмина, уменьшение в крови ф. V и VIII. При вторичном фибринолизе, развивающемся на фоне гипокоагуляции, в крови снижено количество плазминогена, плазмина, резко выражена гипофибриногенемия, обнаруживается большое количество продуктов деградации фибриногена.

Как и предполагалось, у больных с постгеморрагическими состояниями, у которых уровень фибриногена был значительно снижен в результате массивной кровопотери, концентрация ПДФ была также ниже, чем в остальных группах. Однако, учитывая, что в ряде случаев определения фибриногена при поступлении обнаруживались лишь его следы, можно предположить, что такой дефицит мог быть результатом не только потери крови, но и следствием массивного выделения тканевого активатора плазминогена, влекущего активацию фибринолитической активности крови. Из представленного риска видно, что более высокое содержание ПДФ при поступлении отмечалось в контрольной группе, но статистических различий нам получить не удалось.

У септических больных концентрация ПДФ была выше, что особенно заметно в группах II.1 и II.2, при этом между ними была заметна существенная разница получаемых значений ($p < 0,05$). Эти данные тесно коррелировали с концентрацией фибриногена крови и сохранялись повышенными на протяжении всего исследования.

Следует отметить, что существенные расхождения в группах находились в непосредственной зависимости от уровня функционального состояния организма. Так, в обеих группах, начиная с 1-х суток и далее, наиболее высокая концентрация ПДФ была у больных с декомпенсированным ФС. Примечательно, что в данном случае контрольные значения не только статистически не различались с указанными группами, но и подчас превышали их, в частности, подгруппу А.

Для больных с субкомпенсированным ФС, а также для пациентов с компенсированным ФС, у которых, по нашим данным, даже не развивался шок, концентрация ПДФ была значительно ниже, в большинстве случаев достоверно ниже контроля. Вместе с тем, у септических больных подгруппы II.4.А было отмечено некоторое повышение ПДФ на 5-е—9-е сутки. Поскольку эти отклонения были существенно ниже, чем у больных подгруппы II.2.А и группы контроля, и учитывая отсроченный характер этих проявлений, можно предположить, что причина заключается в отно-

сительно высоком уровне фибриногена, чего не было в подгруппах Б, в развитии вторичных, главным образом, легочных проблем, либо и тем и другим.

Изменение коагуляции и фибринолитической активности при критических состояниях не только демонстрирует нарушение функционального состояния системы гемостаза, но имеет патогенетическое значение. Гипокоагуляция и усиление фибринолиза в начальной стадии шока несомненно имеют положительное значение, так как сохранение суспензионной стабильности крови является залогом сохранности микроциркуляции [17]. С другой стороны, усиление фибринолиза на фоне дефицита прокоагулянтов нарушает коагуляционный механизм гемостаза. Сбалансированность этих механизмов непосредственно связана с функциональным состоянием всего организма, четким критерием которого является метод омега-метрии.

Скорейшая нормализация системы РАСК создает объективные предпосылки благоприятного исхода; при этом на основании изложенного материала можно заключить, что у больных с оптимизированной схемой лечения коррекция происходит быстрее и эффективнее.

Выводы

1. Летальные исходы у больных со СПОН вследствие септических или постгеморрагических

осложнений чаще сопровождаются нарушениями реологических свойств крови, анатомической блокадой микроциркуляции и тотальным тромбозом как микро-, так и магистральных сосудов, чем фатальными геморрагиями.

2. Для пациентов с септическими и постгеморрагическими осложнениями в компенсированном (ПП от -15 до -25 мВ) и субкомпенсированном (ПП от -25 до -40 мВ) функциональном состоянии, даже при развитии СПОН, характерны менее выраженные нарушения внешнего пути свертывания.

3. Реагирование системы гемостаза, в зависимости от функционального состояния организма, свидетельствует о более благоприятном течении процесса при развитии управляемой гипокоагуляции, чем при развитии гиперкоагуляции.

4. Низкий уровень АТ III, выраженная тромбоцитопения, появление большого количества продуктов распада фибриногена — предвестники развития полиорганной дисфункции при септических и постгеморрагических состояниях.

5. Оценка критериев органной дисфункции свидетельствует о достоверном улучшении результатов профилактики СПОН на 22,8% при гнойно-септических осложнениях и на 9,7% после массивной кровопотери.

6. Использование предлагаемого комплекса мер приводит к достоверному снижению летальности у больных с гнойно-септическими осложнениями — на 28,7%, а у пациентов, перенесших массивную кровопотерю — на 13,2%.

Литература

1. Чиркова Л. Д., Гельфанд Б. Р., Данилова Л. М. и др. Гемокоагуляция, фибринолиз, кининогенез при инфекционно-токсическом шоке у больных перитонитом. Анестезиология и реаниматология. 1986; 1: 41—44.
2. Илюхина В. А., Заболотских И. Б. Энергодефицитные состояния здорового и больного человека. СПб.: РАН РФ Институт мозга человека; 1993.
3. Knaus W., Douglas P., Wagner D. Chest 1991; 100: 1619—1636.
4. Le Gall J. P., Lemeshow S., Saulnier F. JAMA; 1993; 270: 2957—2963.
5. Marshall J. C. Sepsis 1997; 1: 11—12.
6. Marshall J. C., Cook D., Cristou N. Crit. Care 1995; 23: 1638—1652.
7. Мазуркевич Г. С., Базненко С. Ф. Шок. СПб.: Политехника; 2004.
8. Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина; 1987.
9. Мкацария А. Д., Добровольский Б. И., Бокарев И. Н. Прогностические значения параметров системы гемостаза у больных с септическим шоком. В кн.: Поражения сосудистой стенки и гемостаза: Тез. докл. Всесоюз. конф.; 1983. 170—172.
10. Blauhut B., Kramer H., Vinazzer H. Substitution of antithrombin III in shock and DIC: a randomized study. Tromb. Res. 1985; 39 (1): 81—89.
11. Жамбалжав Л. Система гемокоагуляции при травматической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1986.
12. Трушкина Т. В., Голобородько Н. К., Булага В. В. Диагностика и лечение ДВС синдрома при абдоминальной травме. В кн.: Тез. докл. Всесоюз. конф. Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике. М.; 1987. 265—266.
13. Вагнер Е. А., Таировский В. М. Трансфузионная терапия при острой кровопотере. М.: Медицина; 1987.
14. Шенкман Б. З., Грачева И. В. Влияние веропамила и хромогликата на некоторые показатели системы регуляции агрегатного состояния крови и выживаемость кроликов при эндотоксическом шоке. В кн.: Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике: Тез. докл. Всесоюзной конф. М.; 1987. 28—29.
15. Петрищев Н. Н. Патфизиологические аспекты боли. Михайлович В. А., Игнатов Ю. Д. (ред). Болевой синдром. Л.: Медицина; 1990. 134—145.
16. Gando S., Nanzaki S., Kemmotsu O. Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunction after trauma. Application of clinical decision analysis. Ann. Surg. 1999; 229 (1): 121—127.
17. Faust S. N., Heyderman R. S., Levin M. Coagulation in severe sepsis: A central role for thrombomodulin and activated protein C. Crit. Care Med. 2001; 29 (7): 62—68.
18. Савельев В. С. и др. Сепсис в начале XXI века. М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2004.

Поступила 02.05.06